

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 738 571

(21) N° d'enregistrement national : 95 10601

(51) Int Cl⁶ : C 07 H 17/08

AL PTU 11/95
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(22) Date de dépôt : 11.09.95.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 14.03.97 Bulletin 97/11.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL UCLAF — FR.

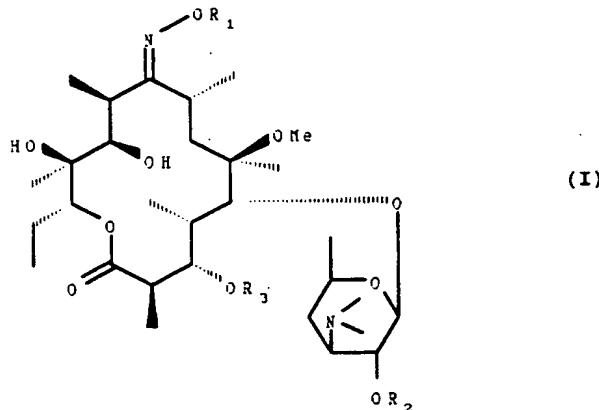
(72) Inventeur(s) : BONNET MICHEL, DELTHIL MICHEL
et MAZURIE ALAIN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire :

(54) NOUVEAUX DERIVES DE LA 5-O-DESOAMINYL 6-O-METHYL- ERYTHRONOLIDE A, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION ET LEUR APPLICATION A LA PREPARATION DE PRODUITS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS.

(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I) : préparer des produits antibiotiques.



dans lesquels OR₁, OR₂ et OR₃ représentent des radicaux hydroxyles bloqués sous forme de radicaux facilement clivables.

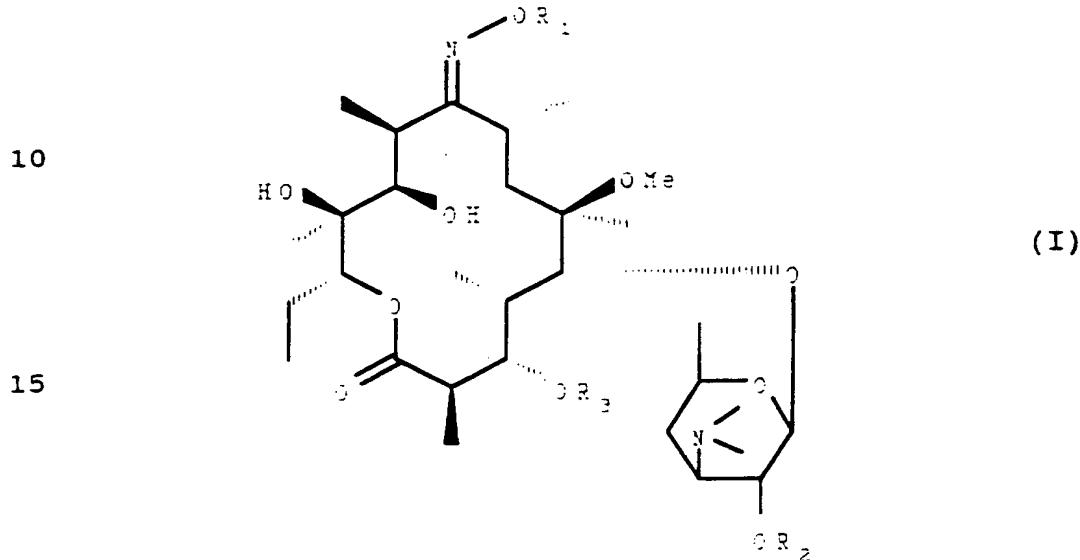
Les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour

FR 2 738 571 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la 5-O-désosaminyl 6-O-méthyl érythronolide A, leur procédé de préparation et leur application à la préparation de produits biologiquement actifs.

5 L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

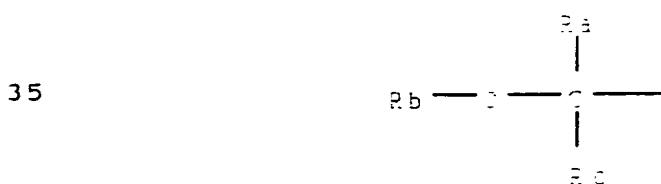


20 dans lesquels :

ou bien R₁ représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone,

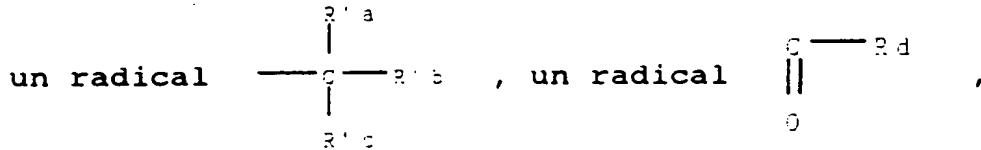
ou bien R₁ représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, nitro, CF₃ ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

ou bien R₁ représente un radical :



dans lequel Ra représente un radical alkyle ou alkoxy renfer-

mant jusqu'à 8 atomes de carbone,
 Rb représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un hétéroatome,
 Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
 5 R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un radical trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à 8 atomes de carbone,



10 dans lesquels R'a, R'b, R'c et R'd représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués ci-dessus pour R₁.

15 Dans la définition des composés de l'invention :
 - le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclo-

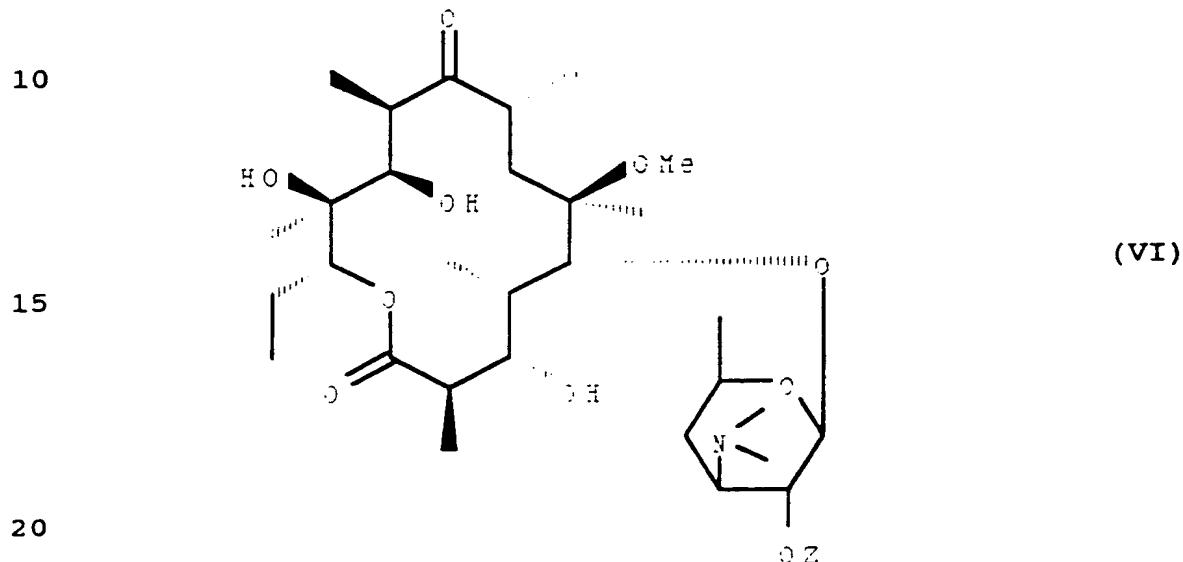
20 hexyle,

- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,

- le radical aryle est de préférence le radical phényle,
 - le radical aralkyle est de préférence un radical (C₆H₅)-(CH₂)_a, a étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphtyle,
 - le radical aralkyle peut être par exemple, un radical benzyle éventuellement substitué ou un radical trityle,
 - le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy,
 30 éthoxy, propyloxy isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy,

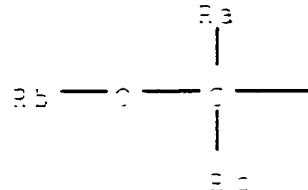
- le radical alkylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre, exemple : méthylthio, éthylthio. De plus, l'atome de soufre peut être oxydé, exemple : méthylsulfinyle, méthylsulfonyle.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation des composés de formule (VI) :



dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur comme le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical trialkylsilyle ou terbutyle. Les composés de formule (VI) sont décrits et revendiqués dans la demande de brevet européen 0 487 411, en tant qu'intermédiaires utiles notamment pour la préparation de produits antibiotiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet, les 30 composés de formule (I) dans lesquels R₁ représente un radical



35

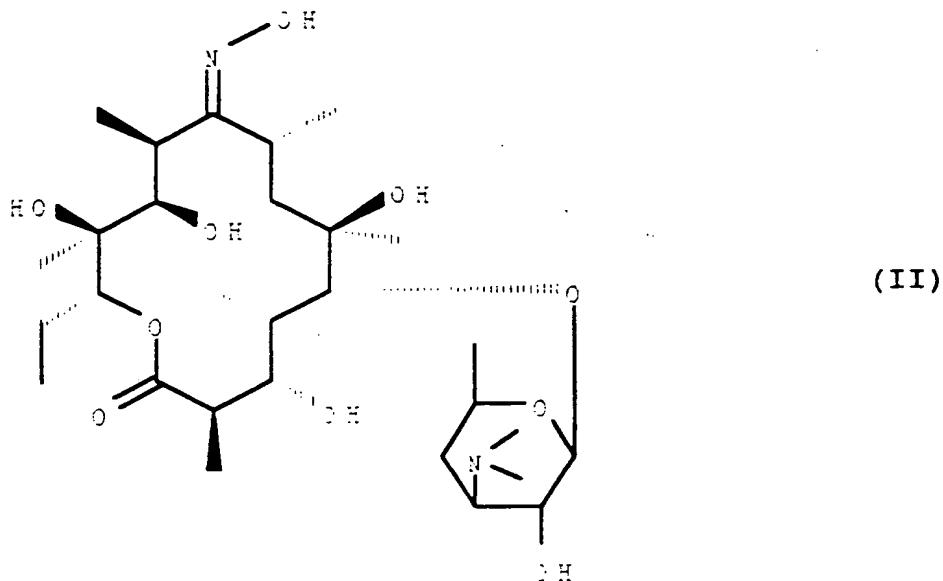
dans lequel R_a, R_b et R_c conservent la même signification que précédemment et notamment ceux dans lesquels R_a, R_b et R_c représentent un radical méthyle ainsi que les composés de

formule (I) dans lesquels R_2 et R_3 représentent tous les deux un radical trialkylsilyle et notamment ceux dans lesquels R_2 et R_3 représentent un radical triméthylsilyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet le 5 composé de formule (I) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule 10 (II) :

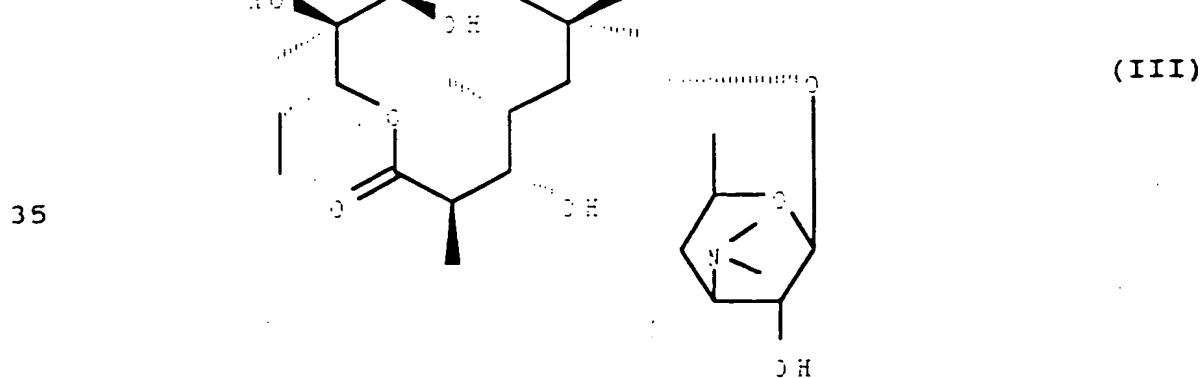
15



20

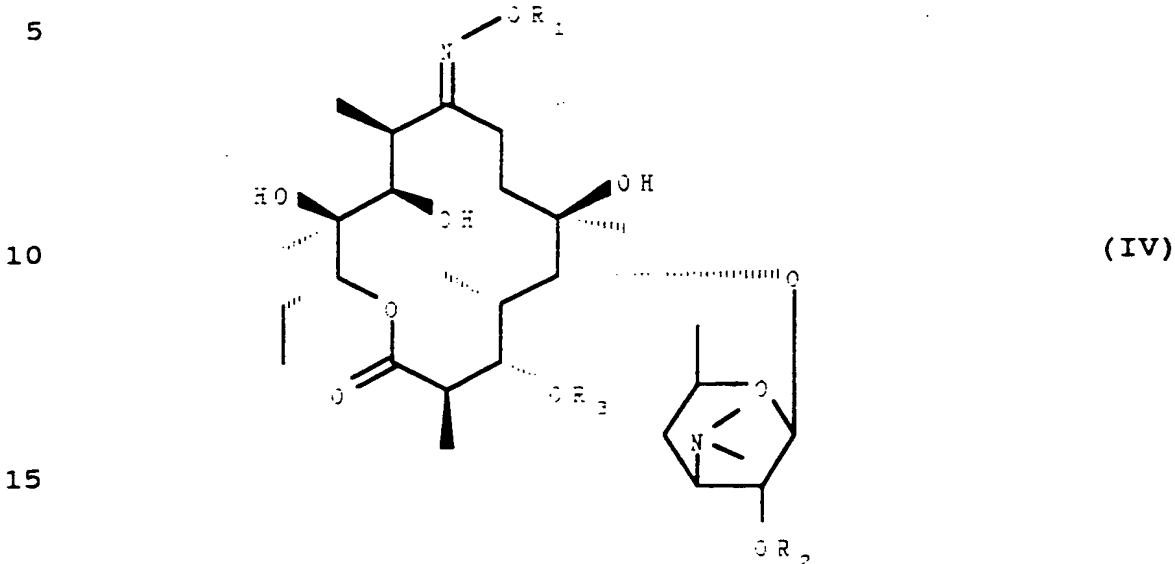
à l'action d'un agent de blocage de l'oxime en 9, pour obtenir 25 un composé de formule (III) :

30



35

dans lequel R_1 conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 3 et/ou en 2' pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans lequel R_1 , R_2 et R_3 conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation de l'hydroxyle en 6, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

Le composé de formule (II) utilisé comme produit de départ est un produit connu décrit par Le Mahieu et Coll. dans J. Med. Chem. 17 (9) 953-956 (1974).

25 Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- l'oxime en 9 est protégée sous forme de cétal, de thio-cétal,
- les groupements 3-OH et 2'-OH sont bloqués par des groupements triméthylsilyle,

- la méthylation est réalisée au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'une base par exemple la potasse, la soude, un terbutylate de métal alcalin comme par exemple le terbutylate de potassium.

35 L'invention a également pour objet à titre de produits chimiques nouveaux les produits de formule (III) et de formule (IV) obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé de l'invention. L'invention a plus particulièrement pour objet

les produits de formules (III) et (IV) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet l'application des composés de formule (I), caractérisée en ce que l'on soumet 5 le composé de formule (I) aux étapes suivantes :

- libération de l'oxime en 9,
- libération de l'hydroxyle en 3 et 2',
- protection de l'hydroxyle en 2'.

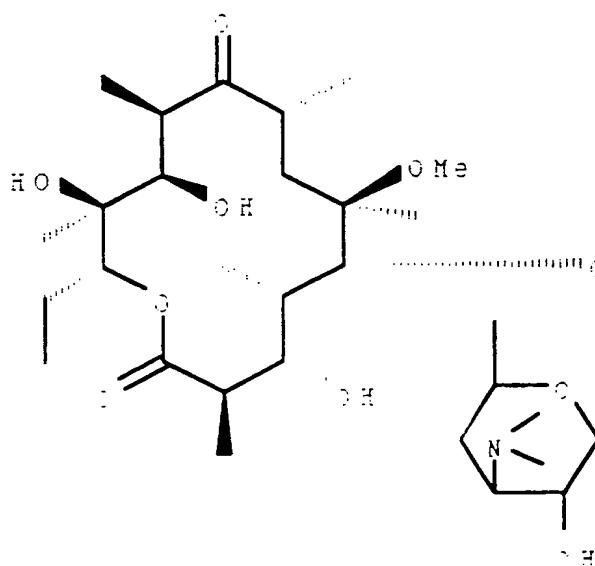
L'invention a notamment pour objet l'application caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à 10 l'action de l'acide formique en présence de bisulfite de sodium ou de métabisulfite de sodium pour obtenir directement le composé de formule (V) :

15

20

25

(V)

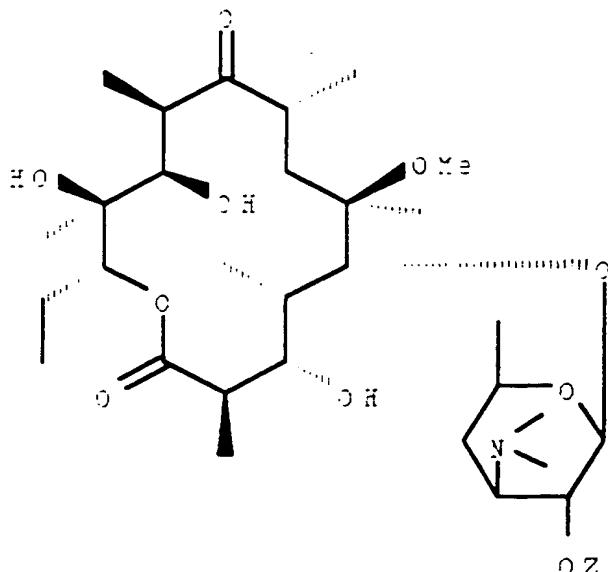


30 que l'on soumet à l'action d'un agent de protection de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (VI) :

35

5

10



(VI)

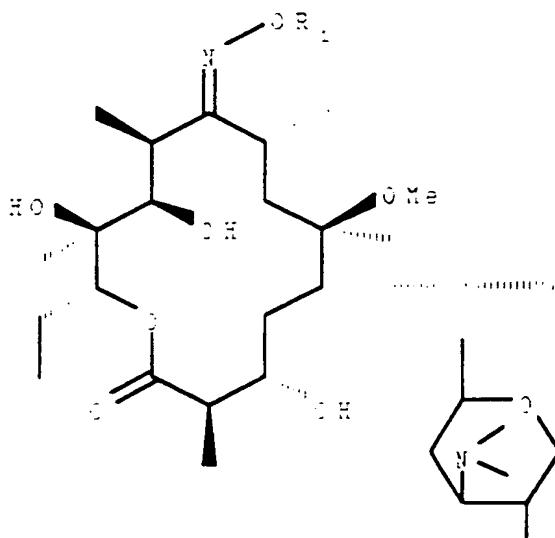
15 dans laquelle Z représente un groupement protecteur comme le
 reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de
 carbone, ou un radical trialkylsilyle, terbutyle ou triphé-
 nylméthyle.

20 L'invention a en outre pour objet l'application caracté-
 risée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à
 l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 3 et en
 2' pour obtenir le composé de formule (VII) :

25

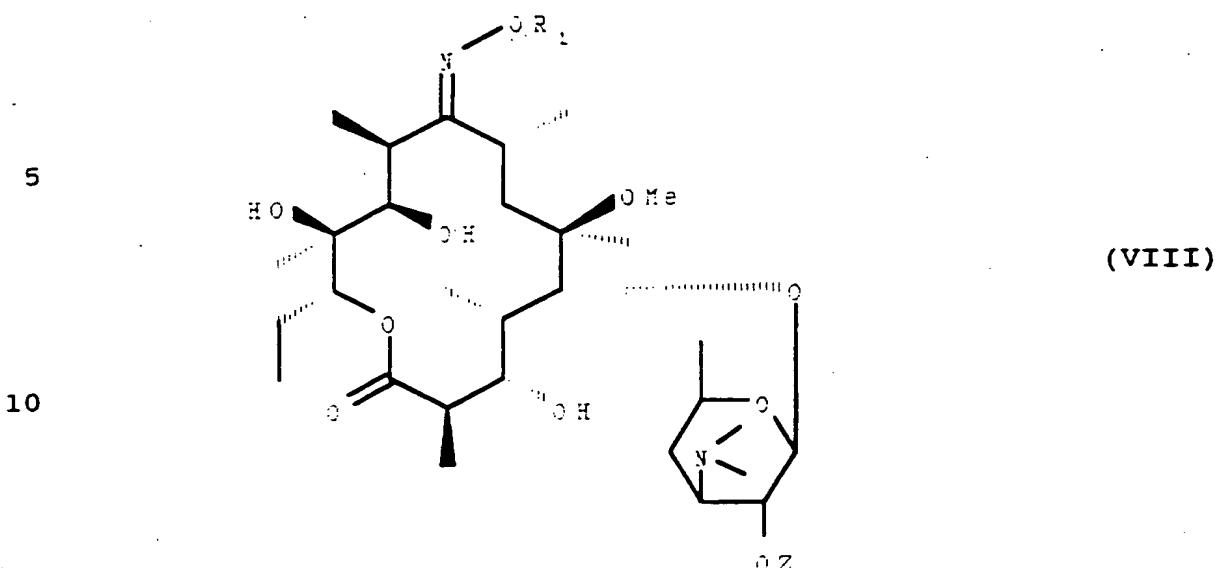
30

35

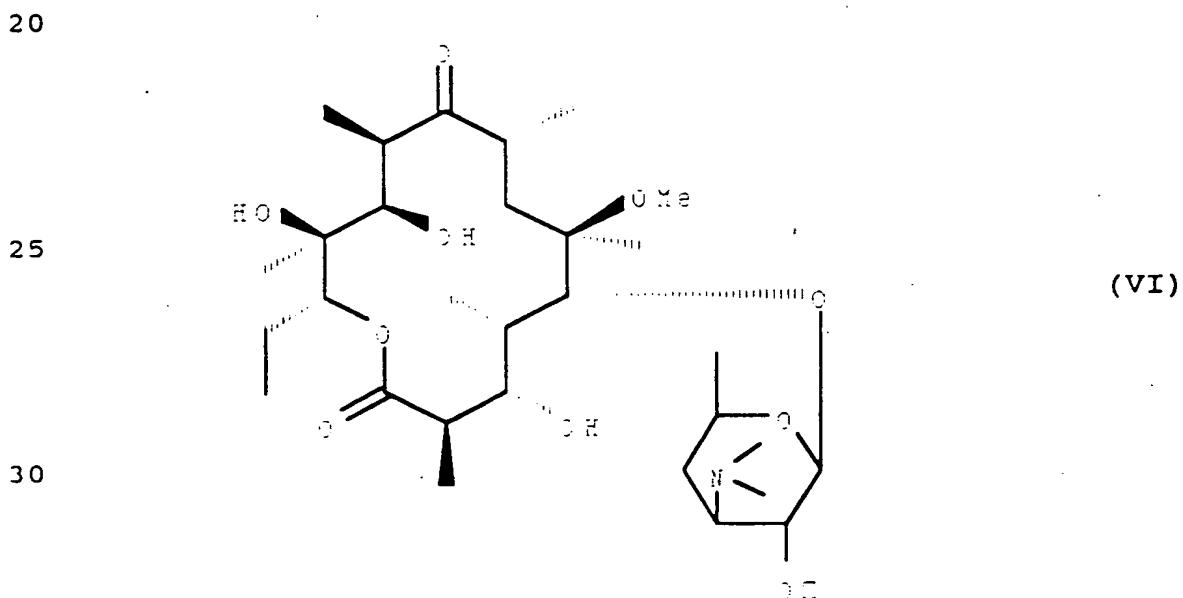


(VII)

35 dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente, que
 l'on soumet à l'action d'un agent de protection du groupement
 OH en 2' pour obtenir le composé de formule (VIII) :



15 dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente et Z représente un groupement protecteur comme défini précédem-
ment, que l'on soumet à l'action d'un agent de libération du
groupement 9-oxo pour obtenir le composé de formule (VI)
correspondant :



dans laquelle Z conserve sa signification précédente.

35 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-
fois la limiter.

EXEMPLE 1 : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-
de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyra-

nosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) 6-O-méthyl érythromycine,
Stade A : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-
didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)
érythromycine,

5 On agite pendant une demi-heure à la température ambiante 8,14 g de 9-oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) érythromycine, 81,5 ml de chlorure de méthylène, 9,65 ml de 2-méthoxy propène et 2,44 g de chlorhydrate de pyridinium à 98 %. On ajoute 80 ml 10 d'une solution saturée de NaHCO_3 , agite 3 minutes. On décante la phase organique qu'on lave par 50 ml d'eau salée. On réextrait les phases aqueuses par 50 ml de CH_2Cl_2 . On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 9 g de produit recherché.

15 Rendement 98,5 %.

Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,07 (d) - 1,09 (d) - 1,23 (d) - 1,26 (d) x2 : les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 2,25 (s) : N(Me)_2 ; 2,48 (m) : H'_3 ; 2,64 (dq) : 20 H_2 ; 2,72 (q1) : H_{10} ; 3,22 (s) : OMe ; -3,25 : H'_2 ; 3,51 (d) : H_5 ; 3,58 (d1) : H_3 ; 3,68 (s1) : H_{11} ; -3,50 (m) : H'_5 ; -3,62 (m) : H_8 ---> E ; 4,41 (d) : H'_1 ; 5,23 (dd) : H_{13} ; 2,36-4,48-3,58 : H mobiles.

Stade B : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) érythromycine,

On agite un mélange de 6,62 g de produit préparé au stade précédent, 66 ml de CH_2Cl_2 , 2,95 ml de N-triméthylsilyl imidazole, 1,7 ml de chlorure de triméthylsilyle, 45 minutes 30 à température ambiante. On ajoute 50 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 . On décante la phase organique qu'on lave avec 30 ml d'eau salée. On réextrait les phases aqueuses par 40 ml de CH_2Cl_2 . On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 7,5 g de produit recherché. Rendement : 92,9 %.

Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

0,12-0,16 les OTMS ; 0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,16 (x2) - 1,38 -

1,45-1,47-1,00-1,25 : les CH₃-CH ; 2,23 (s) : N(Me)₂ ; 2,47 (m) : H'₃ ; 2,71 (m) : H₂ et H₁₀ ; 3,16 (dd) : H'₂ ; 3,22 (s) : OMe ; 3,45 (m) : H'₅ ; 3,58 (d) : H₅ ; 3,66 : H₈ ---> E ; 3,66 (s) : H₁₁ ; 3,98 (dl) : H₃ ; 4,2 (dd) : H'₁ ; 5,14 (dd) : H₁₃ ; 1,90 (s)-3,10-4,44 : OH.

Stade C : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) 6-O-méthyl érythromycine,

On agite 1,24 g de produit préparé au stade précédent, 10 8,7 ml d'un mélange diméthyl sulfoxyde/tétrahydrofurane 1/1, 190 μ l de iodure de méthyle, 161 mg de potasse en poudre à 90 %, 2 heures à température ambiante. On ajoute 10 ml d'AcOEt et 10 ml d'une solution de phosphate monosodique 0,5 M. Après décantation et réextraction à l'AcOEt, on lave 15 la phase organique par 5 ml d'eau, la sèche sur Na₂SO₄ et concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,2 g du produit recherché. Rendement : 95 %.

Résultats analytiques :

RMN (CDCl₃, 300 Mhz)

20 Structure possible, on localise à 0,11 et 0,20 les SiMe₃ 0,84 (t) : CH₃-CH₂ ; 0,95 (d)-0,97(d)-1,14(d)-1,17(d) x 2 : les CH₃-CH ; 1,18-1,35-1,40-1,48 les CH₃-CH ; 2,22 (s) : N(Me)₂ ; 2,46 (m) : H'₃ ; 2,61 (ql) : H₁₀ ; 2,72 (dq) : H₂ ; 3,01 (s) : OMe ; 3,13 (dd) : H'₅ ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; 25 3,45 (m) : H'₅ ; -3,70 : H₈ ---> E ; -3,68 (m) : 2H (H₃,H₅) ; 3,79 (s1) 1H ---> H₁₁ ; 4,24 (d) : H'₁ ; 5,15 (dd) : H₁₃ ; 3,29 (s) et 4,52 les OH.

Application 1 : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

30 Stade A : 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On agite un mélange de 513 mg du produit de l'exemple 1, 5 ml d'EtOH/eau 1/1, 425 mg de bisulfite de sodium, 115 μ l d'acide formique, une demi-heure au reflux. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 5 ml d'une solution saturée de NaHCO₃. On agite le mélange 5 minutes puis on extrait par 2 fois à l'AcOEt. On lave les phases d'extraction par 5 ml d'une solution saturée de NaCl. On sèche la phase

organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 180 mg de produit recherché, après chromatographie sur silice avec éluant : AcOEt 95/ MeOH 3/TEA 2. Rendement 48 %.

5 Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 250 Mhz)

Spectre identique aux données de la littérature

5,17 (d) : H_{13} ; 4,38 (d) : H'_1 ; 3,93 (s1) : H mobile ; 3,85 (s) : H_{11} ; 3,68 (s) : H_5 ; 3,54 à 3,62 (m) : H_3 , H'_5 : 3,24 10 (m) : H'_2 ; 2,98 (s) : OMe ; 2,25 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 1,37-1,31-1,27-1,25-1,21-1,18-1,14-1,11 : les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 0,83 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$.

Stade B : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

15 On soumet le produit du stade précédent à l'action de l'anhydride acétique et obtient le produit recherché.

Application 2 : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Stade A : 9-O-(2-méthoxy 2-méthyléthyl) oxime de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On ajoute à un mélange de 2,75 g du produit de l'exemple 1, 5,5 ml de tétrahydrofurane rapidement à température ambiante, 8,25 ml de fluorure de tétrabutyl ammonium 1M dans 25 le tétrahydrofurane, puis on agite 45 minutes. On ajoute alors un mélange de 15 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml d'eau glacée. Après décantation, on réextract la phase organique par 3 ml d'eau. On ajoute à la phase aqueuse 0,82 ml d'ammoniaque concentrée. On extrait la phase aqueuse avec de 30 l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 3 ml d'une solution d'eau saturée de chlorure de sodium puis la séche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 2,17 g de produit recherché. Rendement 95,7 %.

35 Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 0,97 (d) - 1,10 (d) - 1,18 (d) - 1,24 (d) - 1,26 (d) les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,20-1,40 (x 2) - 1,48 les $\text{CH}_3\text{-C}$; 2,26 (s) :

$\text{N}(\text{Me})_2$; 2,13 (ql) : H_4 ; 2,48 (m) : H'_3 ; -2,66 : H_{10} et H_2 ; 2,98 (s) : OMe en 6 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; -3,26 : H'_2 ; -3,54 : H_3 et H'_5 ; 3,68 (s)-3,83 (d) : H_5 et H_{11} ; -3,73 (m) H_8 ----> E ; 4,38 (d) : H'_1 ; 5,23 (dd) : H_{13} .

5 Stade B : 9-O-(2-méthoxy 2-méthyléthyl) oxime de 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Un mélange de 2,17 g de produit préparé au stade précédent, 22 ml de CH_2Cl_2 , 390 μl d'anhydride acétique, est agité 10 une heure et demie à la température ambiante. On ajoute 22 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On lave la phase organique par 10 ml d'eau salée. On réextrait les phases aqueuses par CH_2Cl_2 . On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant sous pression 15 réduite. Le résidu obtenu est repris dans 4,25 ml d'éther isopropylique puis 14,9 ml d'heptane. Après 5 minutes d'agitation le précipité est essoré puis lavé à l'heptane. Après séchage on récupère 1,72 g de produit recherché (cristaux incolores) $\text{PF} = 200^\circ\text{C}$. Rendement 74,7 %.

20 Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 MHz)

0,83 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 0,92 (d)-0,97 (d)-1,17 (d)-1,28 (d)-1,30 (d) les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,18-1,29-1,40-1,47 les $\text{CH}_3\text{-C}$; 2,06 (s) : OAc ; 2,26 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,59 (ql) : H_{10} ; 2,69 (m) : H'_3 et H_2 ; 25 2,95 (s) : OMe en 6 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; -3,47 : H_3 ; H_8 et H'_5 ; 3,73 (d) : H_5 et 3,79 (s1) : H_{11} ; 4,60 (d) : H'_1 ; 4,77 (dd) : H'_2 ; 5,23 (dd) : H_{13} ; 1,72 (d)-3,32-4,63 : H mobiles.

Stade C : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Un mélange de 180 mg de produit préparé au stade précédent, 1,8 ml de éthanol/eau 1/1, 23 μl d'acide formique à 98 %, 180 mg de bisulfite de sodium, est agité 3 heures et demie au reflux. On refroidit à la température ambiante et 35 l'on ajoute 1,8 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 3 minutes d'agitation, on extrait par 2 fois avec du CH_2Cl_2 . On lave la phase organique par 2 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl . On sèche la phase organique

sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. Après purification du résidu par chromatographie sur silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle à 2 % de tétra-hydrofurane, on récupère 43 mg de produit recherché. Rendement 27 %.

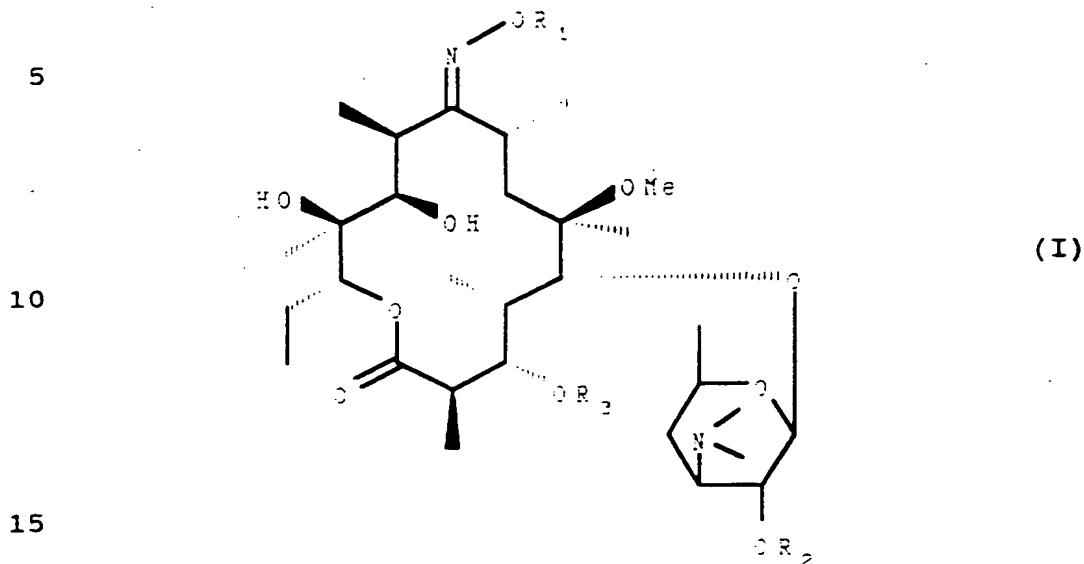
Résultats analytiques :

IR :

-OH	$\sim 3626 \text{ cm}^{-1}$ (Max)
	3500 cm^{-1}
$10 >= \text{O}$	1735 cm^{-1}
	1689 cm^{-1} .

REVENDEICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



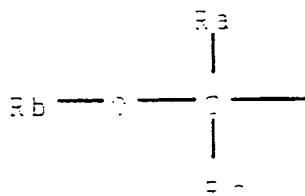
dans lesquels :

ou bien R_1 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone,

ou bien R_1 représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, nitro, CF_3 ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

ou bien R_1 représente un radical :

30

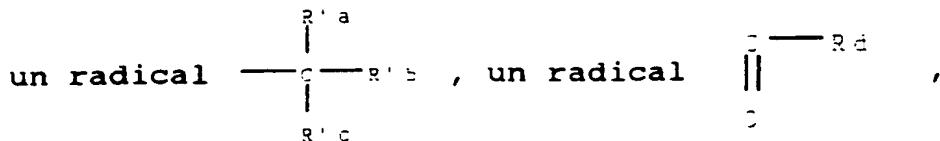


35

dans lequel R_a représente un radical alkyle ou alkoxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

R_b représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes

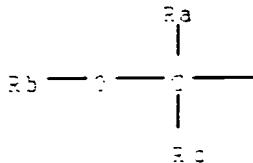
de carbone, éventuellement substitué par un hétéroatome, R_c représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un radical 5 trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à 8 atomes de carbone,



10 dans lesquels R'_a, R'_b, R'_c et Rd représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués ci-dessus pour R₁.

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels R₁ représente un radical

15



20 dans lequel Ra, Rb et Rc conservent la même signification que dans la revendication 1.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2, dans lesquels Ra, Rb et Rc représentent un radical méthyle.

25 4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une des revendications 1 à 3, dans lesquels R₂ et R₃ représentent tous les deux un radical trialkylsilyle.

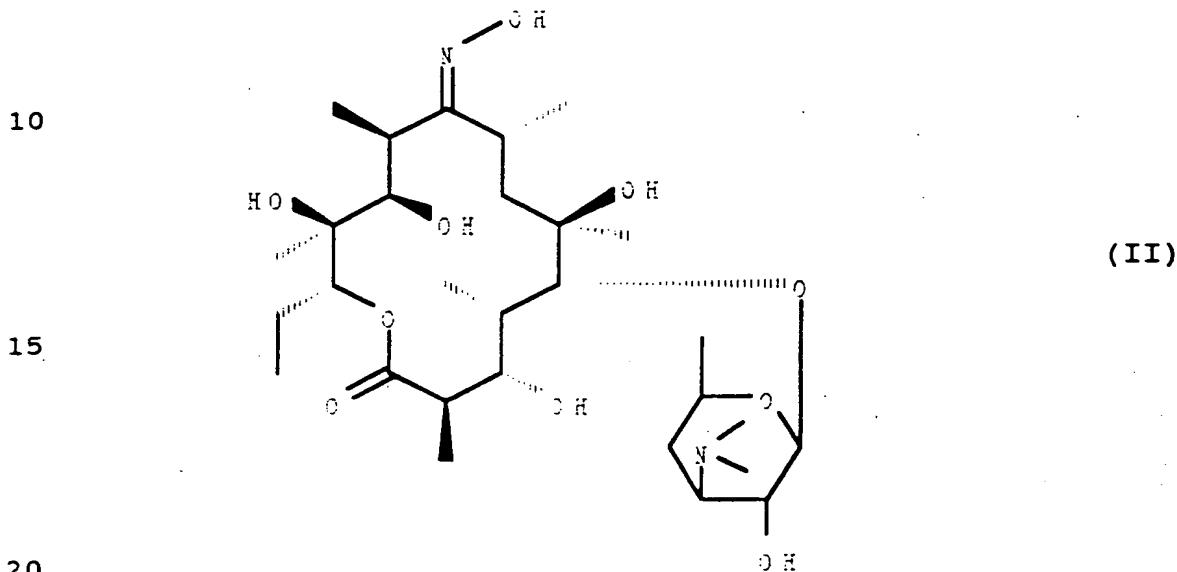
5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 4, dans lesquels R₂ et R₃ représentent un radical 30 triméthylsilyle.

6) Le composé de formule (I) définie à la revendication 1 dont le nom suit :

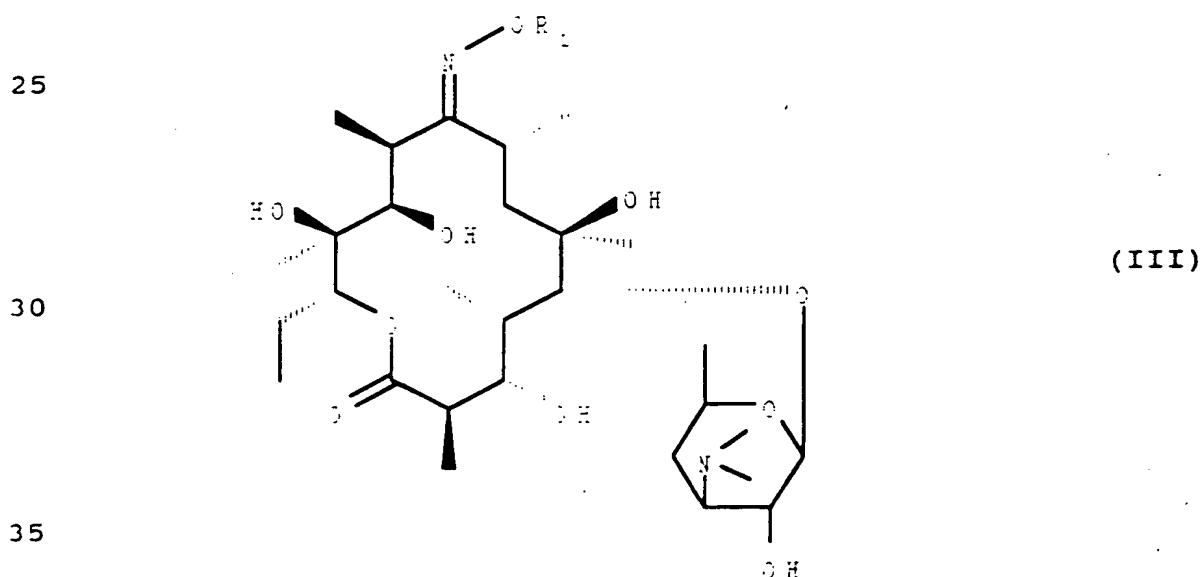
9-O-(2-méthoxy-2-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-

C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2'-O,3-O-bis-(triméthylsilyl)-6-O-méthyl érythromycine.

7) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, 5 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :



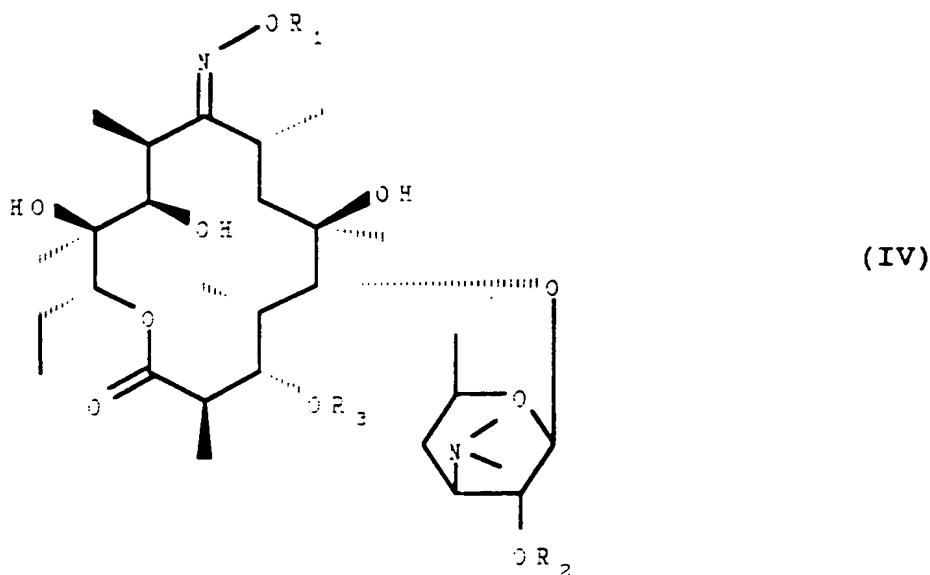
à l'action d'un agent de blocage de l'oxime en 9, pour obtenir un composé de formule (III) :



dans lequel R_1 conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 3

et en 2' pour obtenir le composé de formule (IV) :

5



15

dans lequel R_1 , R_2 et R_3 conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation de l'hydroxyle en 6, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

20 8) Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que la méthylation du composé de formule (IV) est réalisée au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'une base.

9) A titre de produits chimiques, les composés de formules 25 (III) et (IV) tels que définis à la revendication 7.

10) A titre de produits chimiques définis à la revendication 9, les produits suivants :

la 9-O-(2-méthoxy-2-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) érythromycine,

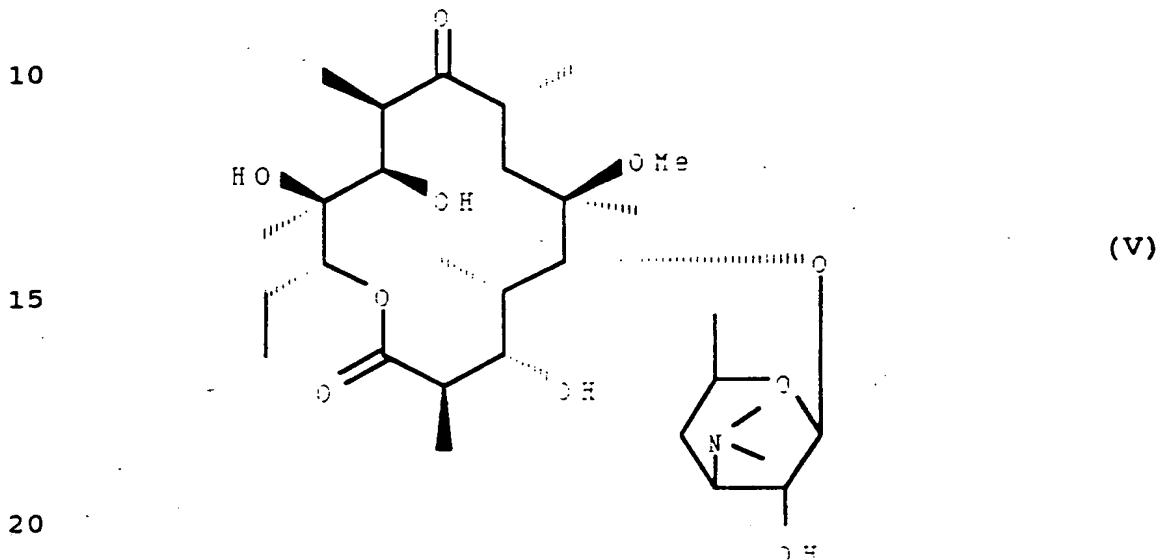
la 9-O-(2-méthoxy-2-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2'O,3-O-bis(triméthylsilyl) érythromycine.

11) Application des composés de formule (I) tels que définis 35 à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'on soumet le composé de formule (I) aux étapes suivantes :

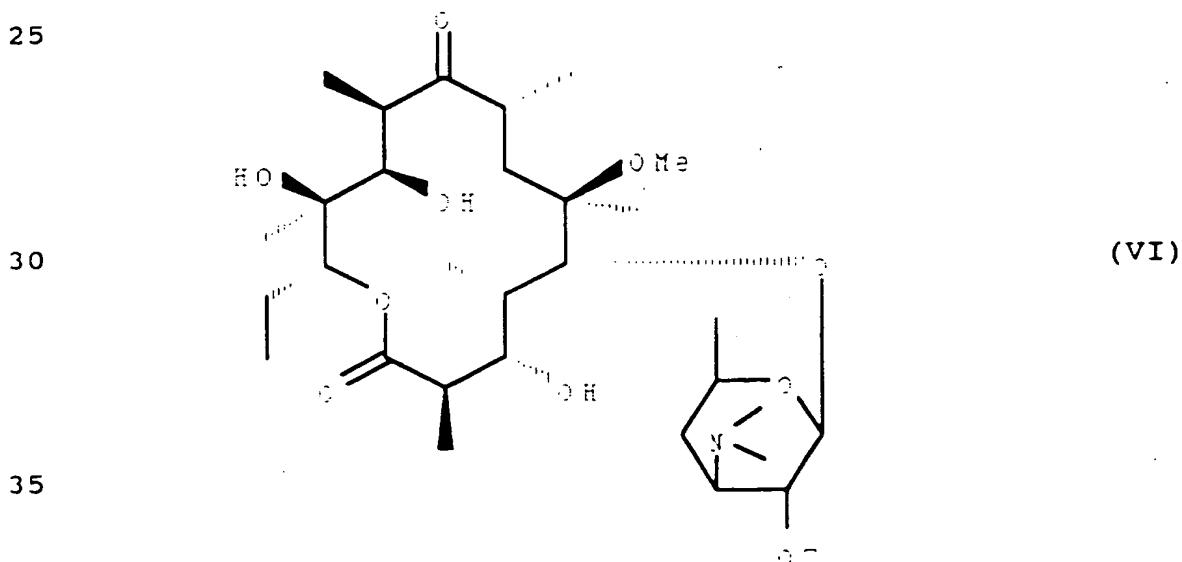
- libération de l'oxime en 9,

- libération de l'hydroxyle en 3 et 2',
- protection de l'hydroxyle en 2'.

12) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action de l'acide formique en présence de bisulfite de sodium ou de métabisulfite de sodium, pour obtenir directement le composé de formule (V) :



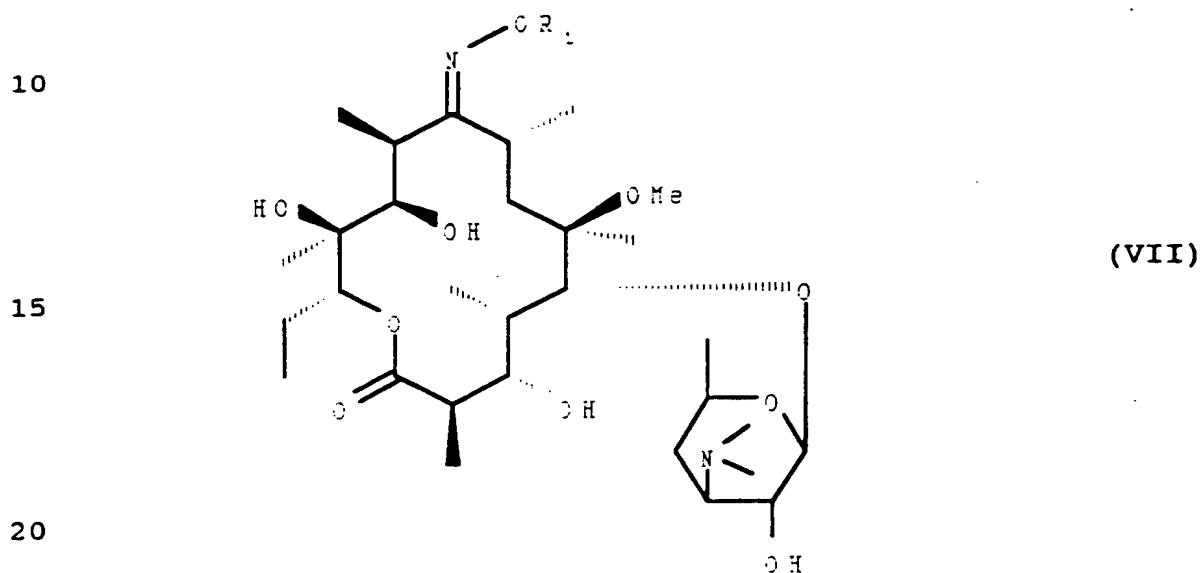
que l'on soumet à l'action d'un agent de protection de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (VI) :



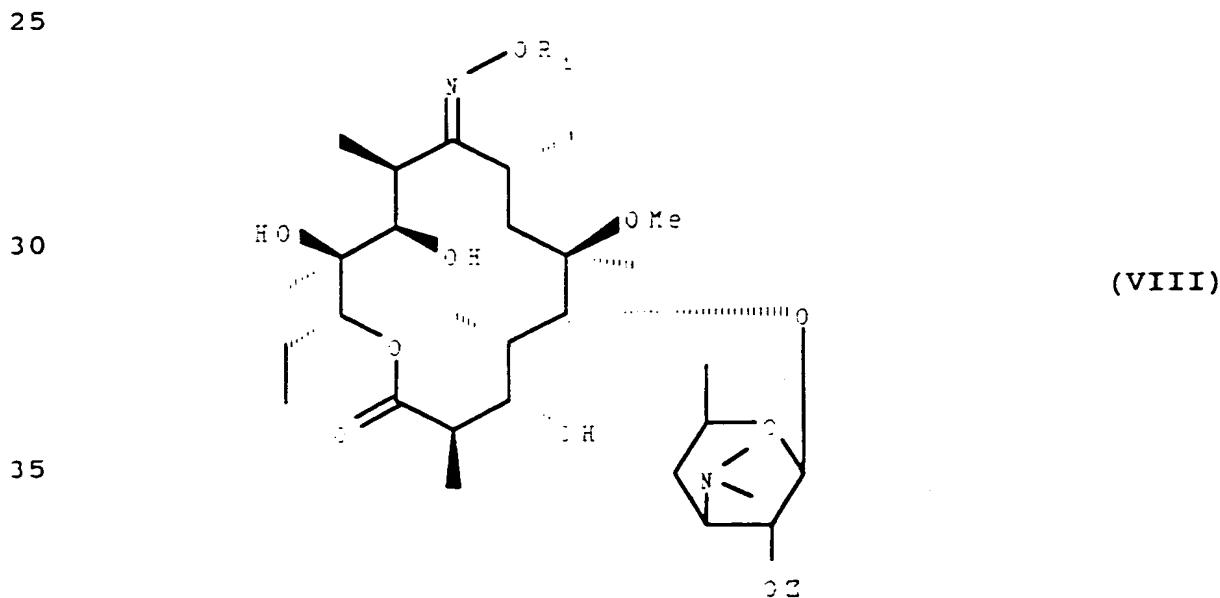
dans laquelle Z représente un groupement protecteur comme le

reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical trialkylsilyle, terbutyle ou triphénylméthyle.

13) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce
5 que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action d'un
agent de libération de l'hydroxyle en 3 et en 2' pour obtenir
le composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de protection du groupement OH en 2' pour obtenir le composé de formule (VIII) :

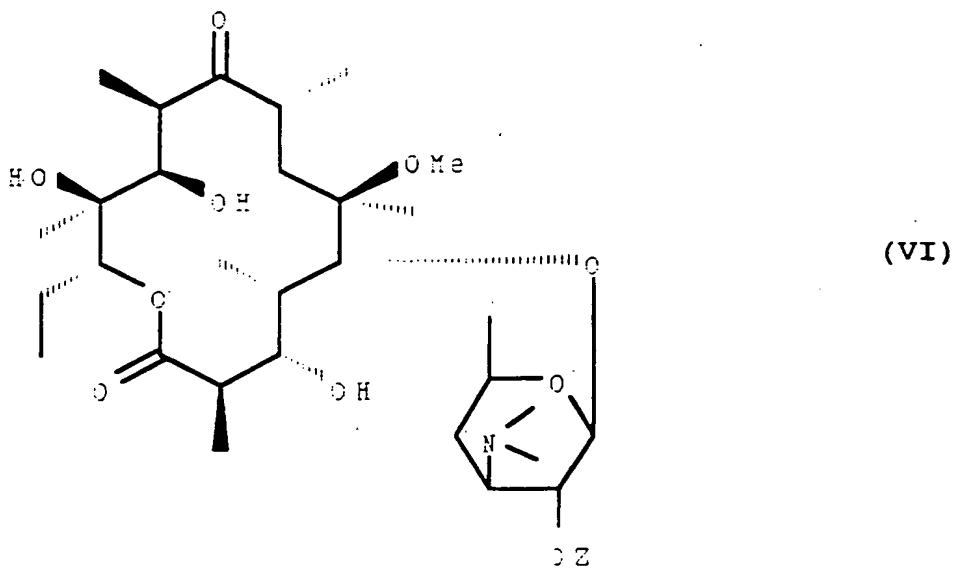


dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente et Z représente un groupement protecteur, que l'on soumet à l'action d'un agent de libération du groupement 9-oxo pour obtenir le composé de formule (VI) correspondant :

5

10

15



dans laquelle Z conserve sa signification précédente.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche2738571
N° d'enregistrement
nationalFA 520048
FR 9510601

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 272 110 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 Juin 1988 * le document en entier * ---	1
A	EP-A-0 619 320 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 Octobre 1994 * le document en entier * ---	1
A	EP-A-0 619 319 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 Octobre 1994 * le document en entier * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL-6)
		C07H
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	10 Mai 1996	Scott, J
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinents en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date ou plus tard. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		